·论著·

# 血浆核仁素与急性冠脉综合征冠状动脉斑块稳定性、病变程度的相关性研究

张琼丹[1,2]，毛卓尼[1]，黄丹[1]，方立[1*]

1.410005 湖南省长沙市，中南大学湘雅医学院附属长沙医院 长沙市第一医院
2.415000 湖南省常德市，中南大学湘雅医学院附属常德医院 常德市第一人民医院
*通信作者：方立，主任医师；E-mail：fl20083@sina.com

【摘要】 **背景** 急性冠脉综合征（ACS）是以冠状动脉粥样硬化斑块破裂或糜烂，继发完全或不完全闭塞血栓形成的一组病理性临床综合征。选择特异、灵敏的血清学标志物及检测方法对 ACS 患者进行快速和准确的早期诊断、评估病情并采取救治措施具有重要的临床价值。**目的** 探讨 ACS 患者血浆核仁素（NCL）水平与 ACS 患者冠状动脉斑块稳定性、病变程度之间的关系，以及 NCL 预测 ACS 的价值。**方法** 选取 2022 年长沙市第一医院心血管内科住院并完成冠状动脉造影的 117 例患者为研究对象，均符合 ACS 标准。36 例为不稳定性心绞痛（UA 组）、36 例为非 ST 段抬高型心肌梗死（NSTEMI 组）、45 例为 ST 段抬高型心肌梗死（STEMI 组）（以上均视为 ACS 患者），并选择 39 例非 ACS 患者作为对照组。收集患者血样标本及一般临床资料，检测血浆 NCL、C 反应蛋白（CRP）、低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）水平。根据冠状动脉造影的结果将 ACS 患者分为无病变组、单支病变组、双支病变组、多支病变组。根据超声回声特征将 ACS 患者分为易损斑块组和稳定斑块组，未见粥样硬化斑块者为无斑块组。评估 NCL 表达水平与 ACS 患者各组 CRP、LDL-C 的相关性；分析 NCL 与 ACS 患者冠状动脉病变支数、冠状动脉病变严重程度以及 Gensini 积分的相关性；采用多因素 Logistic 回归分析血浆 NCL 是否 ACS 发生的独立危险因素，采用受试者工作特征（ROC）曲线评估 NCL 预测 ACS 发生的最佳界值。**结果** 对照组、UA 组、NSTEMI 组、STEMI 组 ACS 患者的 NCL 水平、LDL-C、CRP 水平明显高于对照组（$P<0.05$），NCL 水平与 LDL-C、CRP 呈正相关（$r=0.572$，$r=0.639$，$P<0.05$）。比较不同颈动脉斑块病变程度的患者 NCL 水平，易损斑块组（$n=73$）> 稳定斑块组（$n=49$）> 无斑块组（$n=33$），NCL 水平与颈动脉斑块病变程度呈正相关（$r=0.543$，$P<0.05$）。冠状动脉多支病变组（$n=39$）NCL 水平均高于双支病变组（$n=49$）（$P<0.05$），冠状动脉双支病变组 NCL 水平均高于单支病变组（$n=29$）（$P<0.05$），NCL 水平与冠状动脉病变支数呈正相关（$r=0.445$，$P<0.05$）；Gensini 积分高分组的 NCL 水平明显高于低分组、中分组（$P<0.05$），并且冠状动脉病变支数与 Gensini 积分呈正相关（$r=0.799$，$P<0.05$）。多因素 Logistic 回归分析示 NCL 是 ACS 的独立危险因素，ROC 曲线分析显示 NCL 最佳截断值为 0.765 ng/mL。**结论** 血浆 NCL 表达水平对 ACS 患者斑块稳定性评价有一定临床意义，对 ACS 识别、风险分层预测有一定参考价值。血浆 NCL 水平与冠状动脉病变支数、Gensini 积分均呈正相关，血浆 NCL 水平在一定程度上可作为预测评估冠状动脉病变严重程度的一项参考指标。血浆 NCL 水平升高可能是 ACS 发生的独立危险因素，并对 ACS 有预测诊断价值。

【关键词】 核仁素；急性冠脉综合征；斑块稳定性；冠脉病变程度
【中图分类号】 R 542.2 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0870

## Correlation of Nucleolin with the Stability and Severity of Coronary Plaque in Acute Coronary Syndrome

*ZHANG Qiongdan*[1,2]，*MAO Zhuoni*[1]，*HUANG Dan*[1]，*FANG Li*[1*]
*1.Changsha Hospital，Xiangya School of Medicine，Central South University/The First Hospital of Changsha，Changsha 410005，China*

**基金项目:** 湖南省自然科学基金资助项目(2022JJ30627)；湖南省卫生健康委重点指导课题(202203012990)；长沙市科技局项目(kq2202001)
**引用本文:** 张琼丹，毛卓尼，黄丹，等. 血浆核仁素与急性冠脉综合征冠状动脉斑块稳定性、病变程度的相关性研究[J]. 中国全科医学，2024.[Epub ahead of print]. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0870.[www.chinagp.net]
ZHANG Q D，MAO Z N，HUANG D，et al.Correlation of nucleolin with the stability and severity of coronary plaque in acute coronary syndrome[J]. Chinese General Practice，2024.[Epub ahead of print].



2.Changde Hospital, Xiangya School of Medicine, Central South University/The First People's Hospital of Changde City, Changde 415000, China
*Corresponding author: Fang LI, Chief physician; E-mail: fl20083@sina.com

【Abstract】 **Background** Acute coronary syndrome (ACS) is a group of pathological clinical syndromes with coronary atherosclerotic plaque rupture or erosion, followed by complete or incomplete occlusion of thrombosis. The selection of specific and sensitive serological markers and detection methods has important clinical value for rapid and accurate early diagnosis, assessment of the condition, and adoption of treatment measures in ACS patients. **Objective** Explore the relationship between plasma nucleolin (NCL) levels in ACS patients and the stability and severity of coronary artery plaques in ACS patients, as well as the value of NCL in predicting ACS. **Method** 117 patients admitted to the Cardiovascular Department of Changsha First Hospital in 2022 and completed coronary angiography were selected as the study subjects, all of whom met the ACS standards. 36 cases were unstable angina(UA group), 36 cases were non ST segment elevation myocardial infarction(NSTEMI group), and 45 cases were ST segment elevation myocardial infarction (STEMI group) (all considered ACS patients), with 39 non ACS patients selected as the control group. Collect patient blood samples and general clinical data, and detect plasma levels of nucleolin, C-reactive protein (CRP), and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C). According to the results of coronary angiography, ACS patients were divided into non lesion group, single vessel lesion group, double vessel lesion group, and multi vessel lesion group. According to ultrasonic echo characteristics, ACS patients were divided into vulnerable plaque group and stable plaque group. Those without atherosclerotic plaque were classified as plaque free group. Evaluate the correlation between NCL expression levels and CRP and LDL-C levels in various groups of ACS patients; Analyze the correlation between the number of coronary artery lesions, severity of coronary artery lesions, and Gensini score in NCL and ACS patients; Multiple logistic regression analysis was used to identify independent risk factors for the occurrence of ACS in plasma NCL, and receiver operating characteristic (ROC) curves were used to evaluate the optimal threshold for predicting ACS occurrence in NCL. **Result** The levels of NCL, LDL-C, and CRP in the UA, NSTEMI, STEMI groups were significantly higher than those in the control group, and there was a positive correlation of NCL levels with LDL-C and CRP ($P$<0.05). After comparing the NCL levels of patients with different degrees of carotid plaque, it was found that the level of the vulnerable plaque group was higher than that of the stable plaque group, while the level of the stable plaque group was higher than that of the plaque free group. Therefore, the NCL level was positively correlated with the degree of carotid plaque ($P$<0.05). The NCL levels of patients with multivessel coronary artery disease were higher than those of patients with double-vessel coronary artery disease ($P$<0.05), while the levels of double-vessel disease patients were higher than those of patients with single-vessel coronary artery disease ($P$<0.05), indicating a significant positive correlation of NCL levels with the number of diseased coronary vessels ($P$<0.05). The NCL levels in high Gensini score group were significantly higher than those in the low and medium groups ($P$<0.05), and there was a significant positive correlation of the number of diseased coronary vessels with Gensini score ($P$<0.05). Multivariate logistic regression analysis showed that NCL was an independent risk factor for ACS, and ROC curve analysis suggested that the optimal diagnostic threshold for NCL was 0.765. **Conclusion** The expression level of plasma nucleolin has certain clinical significance for evaluating plaque stability in ACS patients, and has certain reference value for ACS identification and risk stratification prediction. The plasma NCL level is positively correlated with the number of coronary artery lesions and Gensini score, and can serve as a reference indicator for predicting and evaluating the severity of coronary artery lesions to a certain extent. Elevated plasma NCL levels may be an independent risk factor for the occurrence of ACS and have predictive diagnostic value for ACS.

【Key words】 Nucleolin; Acute coronary syndrome; Patch stability; Degree of coronary artery disease

急性冠脉综合征（acute coronary syndrome，ACS）是以冠状动脉粥样硬化斑块破裂或侵蚀为特征的血栓完全或不完全阻塞冠状动脉的病理性临床综合征[1]。冠状动脉易损斑块破裂，继而形成血栓，是导致死亡的主要原因。目前多数影像学技术仅能对敏感斑块某些特性进行评价，没有办法分辨出易损斑块并预测其发展[2]。目前，许多学者同意这样的观点：即当身体受到损害时，会导致动脉粥样硬化，从而引发一系列的炎性反应[3]。伴随着检测技术的快速进步和对炎症机制的深入探讨，众多新颖的血清生物标记物已被确认与ACS的形成和进展有关[4]。常见于ACS患者，除全身动脉系统外，颈部也可能出现粥样硬化斑块破裂。由于其特殊病理生理变化及与其他疾病之间存在着密切关联，成为了心血管疾病防治中重要的危险因素之一。颈动脉的位置较为浅表，其活动性相对较低，经常被选为易损斑块研究的目标血管[5-6]。因此，可以考虑观察ACS患者颈动脉斑块的稳定性、病变的严重程度以及与其相关的血清生

物标志物水平之间的联系。并且需要探讨 ACS 预测、早期诊断和治疗中新型血清学标志物的作用，这些标志物最早应在发病数小时后才能被发现。对急性事件的发生及预后有一定的预测作用。

NCL 是能穿梭于核仁、胞质和细胞膜之间的保守进化蛋白[7]。体内的核仁素在调节细胞核功能的同时，参与了细胞核和细胞浆之间多种物质的转运。主要表现在细胞核内，也可对多种类型的细胞膜进行检测。近年来，核仁素在细胞凋亡的发生过程中也扮演着重要的调控角色。目前，NCL 表达检测在肿瘤组织中的研究较多[8]，但是血浆中核仁素的水平与心血管疾病特别是 ACS 中尚未见报道。本研究以上述研究背景和前期研究为基础，拟用酶联免疫法（ELISA）对 ACS 患者血浆 NCL 含量进行检测，分析血浆 NCL 水平与 ACS 患者斑块稳定性、病变程度及其与 ACS 预测之间的关系，探讨血浆 NCL 测定在 ACS 发生和发展过程中的意义和作用，并对其临床应用价值进行判断。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取 2022 年长沙市第一医院心血管内科住院并完成冠状动脉造影的 117 例患者为研究对象，均符合 ACS 标准。其中 36 例为不稳定性心绞痛（UA 组）、36 例为非 ST 段抬高型心肌梗死（NSTEMI 组）、45 例为 ST 段抬高型心肌梗死（STEMI 组）（以上均视为 ACS 患者）；另选择 39 例非 ACS 患者作为对照组。

### 1.2 纳入与排除标准

纳入标准：ACS 的诊断参照《急性冠脉综合征急诊快速诊疗指南》诊断标准[9]。本研究经长沙市第一医院伦理委员会批准，伦理审核编号：（2021）伦审【临研】第（32）号；所有参与者签署知情同意书。排除标准：排除急慢性炎症疾病、肿瘤、免疫力缺陷患者；孕妇和哺乳期妇女。

### 1.3 主要仪器与试剂

海门其林贝尔 TS-8 水平脱色摇床、Thermo FRESCO 17 台式高速冷冻离心机、BioTek ELX800 酶标仪。人核仁素（NCL）ELISA 试剂盒购于上海酶联生物科技有限公司。

### 1.4 研究方法

1.4.1 一般资料收集：收集研究对象的性别、年龄、临床症状及高血压病史，糖尿病病史，吸烟史，饮酒史及家族史等，并对心肌酶谱、NCL、低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）、C 反应蛋白（CRP）、Gensini 积分、丙氨酸氨基转移酶（ALT）、肌酐（Cr）、血糖、总胆固醇（TC）、三酰甘油（TG）、高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）等资料进行分析，以病历及原始检查、化验单为准。

1.4.2 标本的收集与处理：于患者住院次日清晨 6 点抽取患者肘正中静脉 3 mL（溶栓或介入的患者治疗前抽取肘正中静脉 3 mL），抽取后将其室温下静置 1 h，使用离心机离心 15 min，设置 3 000 r/min，分离血浆置于 -70 ℃冰箱低温保存。采用本院罗氏 Modular 全自动生化分析仪，测定肘正中静脉血血糖、TC、TG、ALT、Cr、HDL-C、LDL-C、心肌酶谱及 CRP。

1.4.3 血浆 NCL 检测：次日早晨 ACS 患者抽取空腹静脉血 5 mL，分离血浆，然后放于 -20 ℃冰箱保存，临检测前将其解冻。采用 ELISA 检测血浆 NCL 表达水平，具体操作流程严格按照试剂盒说明书进行。待测标本用标本稀释液 1 ∶ 1 稀释。稀释好后的标准品 50 uL、待测样品 50 uL 加入到包被有 NCL 单克隆抗体的 96 孔板中，37 ℃孵育 2 h，吸弃孔板中的液体。50 μL 生物素标记标记的二抗加入每孔中，37 ℃反应 1 h。甩去孔内液体，0.01 M TBS 洗涤液洗涤 3 次，1 min/ 次；50 μL 底物溶液加入每孔中，37 ℃反应 30 min，轻轻振荡混匀，37 ℃温育 10 min。避免光照；然后加入终止液终止反应，立即测定结果。经酶标仪在 450 nm 测定 OD 值。

1.4.4 Gensini 积分系统定量评价冠脉病变的程度：在标准导管室下，由心血管内科医生操作和诊断。根据患者的具体情况选择桡动脉或股动脉应。右冠状动脉应至少拍摄 2 个位置，左冠状动脉应拍摄至少 4 个位置。确定冠状动脉狭窄程度和病变分支数量，并在手术记录中详细描述。计算受试者 Gensini 积分和冠状动脉病变支数，并进行冠状动脉造影评价。将病变部位所得积分求和，为每位患者的 Gensini 总积分。按照三分法将患者分类，根据 Gensini 积分将患者分为轻度、中度、重度冠脉狭窄病变人群，发现 31 人为轻度冠脉狭窄，为低分组，Gensini 积分范围为 0~7 分；52 人为中度冠脉狭窄，为中分组，Gensini 积分范围为 8~50 分；34 人为重度冠脉狭窄，为高分组，Gensini 积分范围为 52~152 分。并根据冠状动脉造影的结果将 ACS 患者分为无病变组、单支病变组、双支病变组、多支病变组。

1.4.5 颈动脉超声检查评估颈动脉斑块：根据超声回声特征将 ACS 患者分为易损斑块组和稳定斑块组，未见粥样硬化斑块者为无斑块组。颈动脉超声检查：采用飞利浦 iE33 彩色多普勒超声诊断系统，7~12 MHz 超宽频带探头。颈动脉斑块诊断标准：以左右两侧颈动脉平均颈动脉内膜中层厚度（IMT）值作为最终 IMT 值，IMT ≥ 1.2 mm 或比邻近部位厚度增加 0.5 mm 但未导致血管腔狭窄者判定为斑块。斑块稳定性：根据斑块二维超声声像特征判定斑块稳定性：突入管腔内，边界清晰，回声均匀的纤维型斑块不易溃破，判定为稳定斑块；斑块内脂质、钙化、出血、血栓等多种组织并存，易溃破，内部回声不均匀，判定为易损斑块。




### 1.5 统计方法

本研究使用 R 软件进行统计分析，符合正态分布的连续变量以（$\bar{x} \pm s$）表示，多组间比较采用单因素方差分析。分类变量以相对数表示，采用皮尔逊 $\chi^2$ 检验。相关性分析采用 Pearson 相关，采用多因素 Logistic 回归分析筛选独立危险因素，最后采用 ROC 曲线评价血浆 NCL 的临床诊断价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料比较

对照组、UA 组、NSTEMI 组、STEMI 组心肌酶谱、NCL、LDL-C、CRP、Gensini 积分、ALT、Cr、血糖、TC、TG、HDL-C 比较，差异有统计学意义（$P<0.05$）。4 组的年龄、ALT、血糖、TC、TG、高血压史、吸烟史、家族史比较，差异无统计学意义（$P>0.05$），见表 1。

### 2.2 NCL 水平、LDL-C、CRP 间的相关性分析

经 Pearson 相关分析，血浆 NCL 水平与 LDL-C、CRP 呈正相关（$r=0.572$、$0.639$，$P<0.05$），LDL-C 与 CRP 呈正相关（$r=0.456$，$P<0.05$）。

### 2.3 NCL 与颈动脉斑块病变程度相关性分析

本研究无斑块组 33 例、稳定斑块组 49 例、易损斑块组 73 例。以上 3 组患者血浆 NCL 水平比较，差异均有统计学意义（$P<0.05$，见表 2），两两比较显示，易损斑块组血浆 NCL 水平高于稳定斑块组与无斑块组，稳定斑块组高于无斑块组，差异有统计学意义（$P<0.05$），见表 3。经 Pearson 相关分析，血浆 NCL 水平与颈动脉斑块病变程度呈正相关（$r=0.543$，$P<0.05$）。

### 2.4 血浆 NCL 与冠脉病变支数及狭窄程度的相关性分析

本研究无病变组 39 例、单支病变组 36 例、双支病变组 36 例及多支病变组 45 例。以上 4 组血浆 NCL 水平比较，差异有统计学意义（$F=28.763$，$P<0.001$），两两比较显示，冠状动脉多支病变患者的血浆 NCL 水平均高于双支病变组，双支病变组高于单支病变组，差异有统计学意义（$P<0.05$），见表 3。

本研究轻、中、重度冠状动脉狭窄组患者分别为 31、52、34 例。以上 3 组血浆 NCL 水平比较，差异有统计学意义（$F=23.701$，$P<0.001$），两两比较显示，重度冠状动脉狭窄患者的血浆 NCL 水平较中度冠状动脉狭窄患者高，中度冠脉狭窄患者核仁素水平比轻度冠脉狭窄患者高，差异有统计学意义（$P<0.05$），见表 4。

经 Pearson 相关分析，冠脉病变支数与 Gensini 积分呈正相关（$r=0.799$，$P<0.05$）。

### 2.5 NCL 对 ACS 的影响

以 ACS 结局为因变量（ACS 患者赋值 =1，对照组患者赋值 =0），以性别、年龄、高血压病史、糖尿病史、吸烟史、饮酒史、家族史，ALT、Cr、血糖、TC、TG、HDL-C、LDL-C、C 反应蛋白、Gensini 积分，心肌酶谱为自变量，进行多元 Logistic 回归分析多因素分析，结果显示 NCL、Gensini 积分、CRP、ALT，分别为 NCL（$OR=3.195$，$95\%CI=1.131\sim0.026$）、Gensini 积分［$OR=1.188$，（$95\ CI=1.112\sim1.269$）］；CRP［$OR=1.799$，（$95\ CI=.325\sim2.443$）］、ALT［$OR=1.081$，（$95\%CI= 1.010\sim1.156$）］是 ACS 的危险因素，（详见

**表 1** 4 组患者一般资料比较

**Table 1** Comparison of general information among the four groups of patients

| 组别 | 例数 | 性别（男 / 女） | 年龄（岁） | 高血压病史［例（%）］ | 糖尿病病史［例（%）］ | 吸烟史［例（%）］ | 饮酒史［例（%）］ | 家族史［例（%）］ | 心肌酶谱［例（%）］ | NCL（ng/mL） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 对照组 | 39 | 19/20 | 64.9 ± 11.7 | 29（31.2） | 11（18.0） | 13（19.7） | 2（6.5） | 2（12.5） | 32（82.1） | 0.93 ± 0.41 |
| UA 组 | 36 | 14/22 | 71.8 ± 8.5 | 19（20.4） | 17（27.9） | 14（21.2） | 5（16.1） | 2（12.5） | 29（80.6） | 1.25 ± 0.67 |
| NSTEMI 组 | 36 | 27/9 | 66.17 ± 14.4 | 22（23.7） | 9（14.8） | 20（30.3） | 11（35.5） | 3（18.8） | 11（30.6） | 1.71 ± 0.42 |
| STEMI 组 | 45 | 25/20 | 67.7 ± 12.0 | 23（24.7） | 24（39.3） | 19（28.8） | 13（41.9） | 9（56.3） | 10（22.2） | 3.11 ± 0.76 |
| $\chi^2$（$F$）值 | | 10.18 | 2.38 | 1.37 | 10.38 | 4.05 | 11.01 | 6.77 | 48.52 | 75.25 |
| $P$ 值 | | 0.01 | 0.072 | 0.712 | 0.016 | 0.256 | 0.012 | 0.08 | <0.001 | <0.001 |

| 组别 | LDL-C（mmol/L） | CRP（mg/L） | Gensini 积分 | ALT（U/L） | Cr（μmol/L） | 血糖（mmol/L） | TC（mmol/L） | TG（mmol/L） | HDL-C（mmol/L） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 对照组 | 1.47 ± 0.55 | 3.05 ± 1.44 | 13.5 ± 7.65 | 17.52 ± 11.08 | 69.00 ± 22.00 | 7.84 ± 3.11 | 4.01 ± 1.30 | 1.63 ± 1.27 | 1.14 ± 0.29 |
| UA 组 | 1.96 ± 0.84 | 8.33 ± 3.17 | 21.65 ± 8.07 | 27.32 ± 21.43 | 66.23 ± 32.51 | 7.83 ± 2.76 | 3.94 ± 0.96 | 1.65 ± 0.89 | 1.08 ± 0.34 |
| NSTEMI 组 | 2.06 ± 0.91 | 11.24 ± 2.71 | 34.69 ± 12.04 | 34.62 ± 21.48 | 82.32 ± 38.11 | 7.11 ± 6.01 | 4.38 ± 0.99 | 1.74 ± 1.14 | 1.02 ± 0.29 |
| STEMI 组 | 3.05 ± .1.06 | 12.65 ± 3.44 | 61.91 ± 23.32 | 41.74 ± 96.31 | 87.34 ± 24.69 | 8.51 ± 3.52 | 3.76 ± 0.81 | 1.48 ± 0.73 | 0.98 ± 0.23 |
| $\chi^2$（$F$）值 | 24.77 | 91.3 | 86.09 | 1.51 | 4.52 | 0.96 | 2.49 | 0.47 | 2.81 |
| $P$ 值 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | 0.215 | 0.005 | 0.414 | 0.063 | 0.703 | 0.041 |

注：NCL= 血浆核仁素，LDL-C= 低密度脂蛋白胆固醇，CRP=C 反应蛋白，ALT= 丙氨酸氨基转移酶，Cr= 肌酐，TC= 总胆固醇，TG= 三酰甘油，HDL-C= 高密度脂蛋白胆固醇。

表5）。

**表2** 对照组、稳定斑块组、易损斑块组血浆NCL水平比较（x±s，ng/mL）

**Table 2** Comparison of plasma nucleolin levels among control group, stable plaque group, and vulnerable plaque group

| 组别 | 例数 | 血浆NCL |
|---|---|---|
| 无斑块组 | 33 | 1.37±0.33 |
| 稳定斑块组 | 49 | 2.06±0.89[a] |
| 易损斑块组 | 73 | 3.13±0.76[ab] |
| *F*值 | | 32.605 |
| *P*值 | | <0.001 |

注：[a]表示与无斑块组比较 $P<0.05$，[b]表示与稳定斑块组比较 $P<0.05$。

**表3** 不同冠状动脉病变支数患者血浆NCL水平比较

**Table 3** Comparison of plasma nucleolin levels among patients with different number of coronary artery lesions

| 组别 | 例数 | 血浆NCL |
|---|---|---|
| 无病变组 | 39 | 0.93±0.024 |
| 单支病变组 | 36 | 1.25±0.014 |
| 双支病变组 | 36 | 1.72±0.006[a] |
| 多支病变组 | 45 | 3.57±0.132[b] |
| *F*值 | | 28.763 |
| *P*值 | | <0.001 |

注：[a]表示与单支病变组比较 $P<0.05$，[b]表示与双支病变组比较 $P<0.05$。

**表4** 不同冠状动脉狭窄程度患者血浆NCL水平比较

**Table 4** Comparison of plasma nucleolin levels among patients with different degree of coronary artery stenosis

| 组别 | 例数 | NCL |
|---|---|---|
| 轻度冠状动脉狭窄组 | 31 | 1.12±0.42 |
| 中度冠状动脉狭窄组 | 52 | 2.01±0.91[a] |
| 重度冠状动脉狭窄组 | 34 | 2.89±0.93[b] |
| *F*值 | | 23.701 |
| *P*值 | | <0.001 |

注：[a]表示与轻度冠脉狭窄组比较 $P<0.05$；[b]表示与中度冠脉狭窄组比较 $P<0.05$。

**2.6 血浆NCL对ACS发生的预测价值**

绘制血浆NCL预测ACS的ROC曲线，结果显示，血浆NCL预测ACS的曲线下面积（AUC）为0.818（95%*CI*=0.729~0.907）（*P*<0.05），最佳截断值为0.765 ng/mL，特异度为0.744，灵敏度为0.906，约登指数为0.509，见图1。

## 3 讨论

NCL是真核细胞在进化中，具有多功能的磷酸化蛋白质，在1973年被ORRICK等发现[10-12]。NCL在细胞内有广泛的亚定位，其亚定位发生变化，分布于不同的细胞部位，功能也就不同，当细胞受到刺激后可能参与生物过程，如细胞凋亡、增殖、分化、炎性免疫、血管化生等[13-14]。研究证明，NCL具有更高的表达能力，表达在增殖迅速的组织和细胞中。研究显示，细胞的分裂速率与NCL的表达水平呈正相关，NCL在肿瘤中的表达量很高，其他细胞分裂也很快，且NCL在非分裂细胞中很低，故可作为有效标志之一，表明细胞的增殖程度[15]。研究发现，Ang Ⅱ能诱导核仁素在细胞内的表达显著提高，并使细胞核向细胞浆和细胞膜移位，同

**表5** ACS影响因素的多因素Logistic回归分析

**Table 5** Multivariate logistic regression analysis of the influencing factors of ACS

| 变量 | *B* | *SE* | Wald $\chi^2$值 | *P*值 | *OR*值 | 95%*CI* |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 性别（男） | 0.156 | 1.131 | 0.019 | 0.890 | 1.169 | 0.127~1.169 |
| 年龄（岁） | 0.04 | 0.048 | 0.674 | 0.412 | 1.04 | 0.947~1.143 |
| 高血压病史 | -1403 | 1.235 | 1.29 | 0.256 | 0.246 | 0.022~2.767 |
| 糖尿病病史 | 2.136 | 1.13 | 3.575 | 0.059 | 8.466 | 0.925~77.511 |
| 吸烟史 | -0.705 | 1.102 | 0.409 | 0.522 | 0.494 | 0.057~4.286 |
| 饮酒史 | 0.635 | 2.344 | 0.073 | 0.787 | 1.887 | 0.019~186.677 |
| 家族史 | 0.775 | 2.398 | 0.105 | 0.746 | 2.171 | 0.02~238.679 |
| ALT（U/L） | 0.078 | 0.034 | 5.108 | 0.024 | 1.081 | 1.01~1.156 |
| Cr（μmol/L） | -0.001 | 0.016 | 0.006 | 0.936 | 0.999 | 0.968~1.03 |
| 血糖（mmol/L） | -0.036 | 0.078 | 0.209 | 0.647 | 0.965 | 0.829~1.124 |
| TC（mmol/L） | -0.46 | 0.498 | 0.851 | 0.356 | 0.631 | 0.238~1.677 |
| TG（mmol/L） | -0.313 | 0.439 | 0.507 | 0.477 | 0.731 | 0.309~1.73 |
| HDL-C(mmol/L) | 0.561 | 1.525 | 0.136 | 0.713 | 1.753 | 0.088~34.792 |
| 心肌酶谱 | 1.92 | 1.044 | 3.382 | 0.066 | 6.823 | 0.881~52.808 |
| NCL（ng/mL） | 1.161 | 0.53 | 4.804 | 0.028 | 3.195 | 1.131~9.026 |
| LDL-C(mmol/L) | 0.816 | 0.611 | 1.784 | 0.182 | 2.262 | 0.683~7.491 |
| CRP（mg/L） | 0.587 | 0.156 | 14.177 | <0.001 | 1.799 | 1.325~2.443 |
| Gensini积分 | 1.72 | 0.34 | 26.357 | <0.001 | 1.188 | 1.112~1.269 |

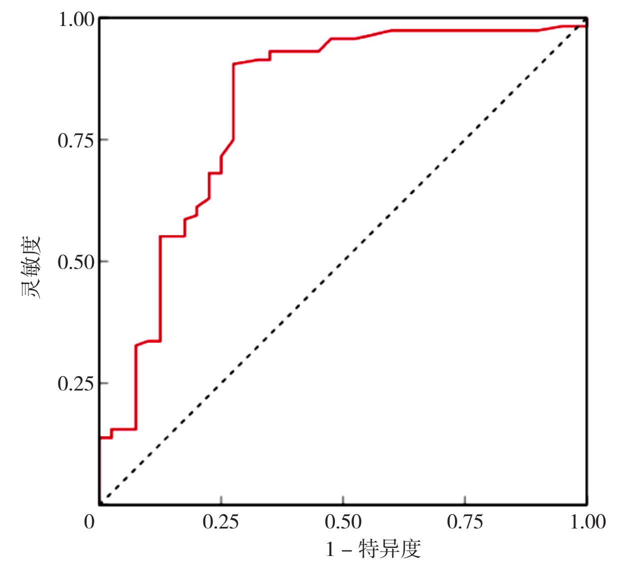



**图1** 血浆NCL诊断ACS的ROC曲线

**Figure 1** ROC curve of plasma NCL for diagnosing ACS



时 NCL 在 VSMCs 表型转化中起到正性调节作用，即核仁素能促进 VSMCs 表型转化或增殖，参与调节血管重构过程，提示血浆 NCL 参与冠状动脉粥样硬化的发生、发展过程。促进血管重建可能是影响 ACS 的危险因素。

ACS 患者存在全身炎症时，巨噬细胞很可能作用于斑块纤维帽的破裂。参与斑块破裂的促炎因子主要有 CRP、黏附分子、肿瘤坏死因子（TNF）α 等，其中 CRP 水平高低能反映机体全身炎症状态，它与动脉粥样硬化炎症的进程有很大的关联[16]。TORZEWSKI 等[17]研究表明冠心病组 CRP 水平高于对照组，尤其是 AMI 组。另有一项前瞻性研究表明[18]，在 CRP 水平升高的 ACS 患者中，严重心脏不良事件的发生率较高，CRP 参与了 ACS 的发生和发展，并与 ACS 的严重程度呈正相关。LDL-C 与斑块稳定性有一定关系，LDL-C 能导致动脉粥样硬化，是斑块形成的原材料，也是 ACS 的重要原因之一。研究显示 LDL-C 能通过促进炎症因子的释放，加快动脉粥样硬化的速度[19]。

多项研究结果提示 NCL 参与炎性反应，并且具有促炎作用。因此推断 NCL 很可能是一个非常重要的促炎因子[20-21]。本研究结果表明 ACS 患者血浆 NCL、LDL-C、CRP 水平共同升高，进一步通过 Pearson 相关性分析表明三者之间两两呈正相关，表示 NCL 与炎症因子相关。STEMI 组 CRP、LDL-C 水平均高于 NSTEMI 组、UA 组和对照组，ACS 组患者 CRP、LDL-C 水平高于对照组。由于 CRP、LDL-C 水平升高代表着炎症状态，间接说明 ACS 患者炎症反应严重程度较对照组高。提示 NCL 可能直接参与促进 ACS 易损斑块炎症反应或间接调控炎症因子参与 ACS 发生发展。有研究证明 THP-1 等炎症细胞膜表面 NCL 参与 LPS 介导的炎症反应，而 NCL 抗体抑制 LPS 所致 TNF-α、IL-1β 和 HMGB1 的分泌以及 MAPK 炎症信号通路 P38、JNK、ERK 的磷酸化[22]。另有研究证实肺泡巨噬细胞膜 NCL 可能是 LPS 的一种新的膜结合受体，其参与了 LPS 的内化，可诱导炎症因子 TNF-α 和 IL-6 的产生和释放，即膜核仁素参与了 LPS 致伤作用的信号传导[23]。另有研究表明 NCL 在心肌细胞中促进 IL-1β 和 TNFα 的表达，提示核仁素在心肌损伤中具有促炎作用[24]。核仁素是否通过 MAPK 炎症信号通路途径参与调控 ACS 炎症反应？是否通过调控 IL-1β、IL-6 和 TNFα 等炎症因子参与 ACS 进程需要进一步研究。通过比较不同性质颈动脉斑块患者的血浆 NCL 水平，易损斑块组 > 稳定斑块组 > 无斑块组，结合 NCL 与 ACS 患者炎症因子 CRP、LDL-C 的相关研究结果，可以认为血浆 NCL 对 ACS 患者斑块的稳定性评价有一定的临床意义。

上述结果已经初步提示血浆 NCL 表达水平对 ACS 患者斑块稳定性评价有一定临床意义，本研究进一步分析了血浆 NCL 水平是否与冠脉病变支数、冠脉狭窄程度是否存在相关性，结果发现血浆 NCL 水平与冠脉病变支数呈正相关，冠状动脉病变支数与 Gensini 积分呈正相关。冠状动脉多支病变患者的血浆 NCL 水平比双支病变以及单支病变患者高，重度狭窄的患者血浆 NCL 水平高于中度、轻度的患者。结果均提示血浆 NCL 水平升高与冠脉病变支数、冠脉狭窄的程度呈正相关，血浆 NCL 水平升高可作为预测冠脉病变严重程度的一个指标。而且通过多因素 Logistic 回归分析得出，血浆 NCL 水平可以作为 ACS 的独立危险因素。最后进行 ROC 曲线分析，初步证实血浆 NCL 水平大于 0.765ng/mL 时，对 ACS 预测效能最佳。最后，对以上结果进行分析，高血浆 NCL 水平可作为 ACS 的危险因素，高血浆 NCL 水平与 ACS 冠状动脉病变的严重程度呈正相关，可以作为评估冠脉严重程度的一个重要指标，有利于临床医生对 ACS 患者作出相应的预测及诊治。

在这项研究中，由于工作量较大，时间紧张，难免有一些缺陷和不足，首先本研究观察样本为 117 例 ACS 患者，样本量可能不足以完全反映核仁素在 ACS 患者中的临床价值，可能需要更多的 ACS 临床标本来进一步验证该实验结论。将在今后的临床研究工作中继续扩大 ACS 患者的样本数量进一步验证我们初步的实验结论。今后将按照 GRACE（the Global Registry of Acute Coronary Events）评分标准对患者进行危险评分，对 NCL 水平与 ACS 患者院内死亡率及院内死亡危险积分与危险分层的相关性进行研究，以期为 ACS 患者的临床早期诊疗及预后判断提供依据。

## 4　小结

综合本研究结果，初步认为 NCL 水平可作为 ACS 的独立危险因素，血浆 NCL 水平与 ACS 冠状动脉病变的严重程度呈正相关，可以作为评估冠状动脉严重程度的一个重要指标。即 NCL 水平对 ACS 患者斑块稳定性评价有一定临床意义，一定程度上可作为一项参考指标来预测评估冠脉病变严重程度，对心血管事件风险有一定预测作用。此外，在今后的临床研究工作中继续扩大 ACS 患者的样本数量进一步验证我们初步的实验结论，来为 ACS 患者的临床早期诊疗及预后判断提供科学的依据。

作者贡献：方立提出主要研究目标，对文章整体负责；张琼丹负责研究的构思与设计，研究的实施，撰写论文；毛卓尼负责数据的收集与整理，统计学处理，图、表的绘制与展示；黄丹进行论文的修订。

本文无利益冲突。

## 参考文献

[1] VIRMANI R，KOLODGIE F D，BURKE A P，et al. Lessons from sudden coronary death：a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions［J］. Arterioscler Thromb Vasc Biol，2000，20（5）：1262-1275. DOI：10.1161/01.atv.20.5.1262.

[2] 董鑫，吕国士 . 动脉粥样硬化易损斑块无创影像学评估研究进展［J］. 医学影像学杂志，2015，25（8）：1431-1434.

[3] 袁平年，王焱 . 冠状动脉易损斑块相关炎性因子的研究进展［J］. 实用心脑肺血管病杂志，2012，20（2）：363-366. DOI：10.3969/j.issn.1008-5971.2012.02.110.

[4] 张明娇，李珉珉 . 急性冠脉综合征易损斑块生物学标志物的研究进展［J］. 临床检验杂志，2015，33（1）：49-51. DOI：10.13602/j.cnki.jcls.2015.01.14.

[5] RUDD J H，MYERS K S，BANSILAL S，et al. Relationships among regional arterial inflammation，calcification，risk factors，and biomarkers：a prospective fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/computed tomography imaging study［J］. Circ Cardiovasc Imaging，2009，2（2）：107-115. DOI：10.1161/CIRCIMAGING.108.811752.

[6] 陈剑峰，余森，党瑜华，等 . 颈动脉斑块检测与急性冠脉综合征的临床相关性［J］. 中国实用医药，2010，5（26）：113-114. DOI：10.14163/j.cnki.11-5547/r.2010.26.109.

[7] JIANG B M，LIANG P F，WANG K K，et al. Nucleolin involved in myocardial ischaemic preconditioning via post-transcriptional control of HSPA1A expression［J］. Cardiovasc Res，2014，102（1）：56-67. DOI：10.1093/cvr/cvu006.

[8] CHEN C，LIU M D，TANG Y T，et al. LncRNA H19 is involved in myocardial ischemic preconditioning via increasing the stability of nucleolin protein［J］. J Cell Physiol，2020，235（9）：5985-5994. DOI：10.1002/jcp.29524.

[9] 急性冠脉综合征急诊快速诊疗指南［J］. 中华危重症医学杂志（电子版），2016，9（2）：73-80.

[10] LISCHWE M A，RICHARDS R L，BUSCH R K，et al. Localization of phosphoprotein C23 to nucleolar structures and to the nucleolus organizer regions［J］. Exp Cell Res，1981，136（1）：101-109. DOI：10.1016/0014-4827（81）90041-0.

[11] ORRICK L R，OLSON M O，BUSCH H. Comparison of nucleolar proteins of normal rat liver and Novikoff hepatoma ascites cells by two-dimensional polyacrylamide gel electrophoresis［J］. Proc Natl Acad Sci USA，1973，70（5）：1316-1320. DOI：10.1073/pnas.70.5.1316.

[12] BIGGIOGERA M，BÜRKI K，KAUFMANN S H，et al. Nucleolar distribution of proteins B23 and nucleolin in mouse preimplantation embryos as visualized by immunoelectron microscopy［J］. Development，1990，110（4）：1263-1270. DOI：10.1242/dev.110.4.1263.

[13] ABDELMOHSEN K，GOROSPE M. RNA-binding protein nucleolin in disease［J］. RNA Biol，2012，9（6）：799-808. DOI：10.4161/rna.19718.

[14] TUTEJA R，TUTEJA N. Nucleolin：a multifunctional major nucleolar phosphoprotein［J］. Crit Rev Biochem Mol Biol，1998，33（6）：407-436. DOI：10.1080/10409239891204260.

[15] 方立，黄钦，张银妆，等 . 核仁素在血管紧张素Ⅱ诱导的血管平滑肌细胞表型转化中的作用［J］. 中国病理生理杂志，2019，35（10）：1753-1761. DOI：10.3969/j.issn.1000-4718.2019.10.004.

[16] LIBBY P. Inflammation in atherosclerosis-No longer a theory［J］. Clin Chem，2021，67（1）：131-142. DOI：10.1093/clinchem/hvaa275.

[17] TORZEWSKI J，TORZEWSKI M，BOWYER D E，et al. C-reactive protein frequently colocalizes with the terminal complement complex in the intima of early atherosclerotic lesions of human coronary arteries［J］. Arterioscler Thromb Vasc Biol，1998，18（9）：1386-1392. DOI：10.1161/01.atv.18.9.1386.

[18] KELLY C R，WEISZ G，MAEHARA A，et al. Relation of C-reactive protein levels to instability of untreated vulnerable coronary plaques（from the PROSPECT Study）［J］. Am J Cardiol，2014，114（3）：376-383. DOI：10.1016/j.amjcard.2014.04.048.

[19] CHEN C，KHISMATULLIN D B. Oxidized low-density lipoprotein contributes to atherogenesis via co-activation of macrophages and mast cells［J］. PLoS One，2015，10（3）：e0123088. DOI：10.1371/journal.pone.0123088.

[20] 童中艺 . 核仁素对 microRNAs 的调控及其在心肌保护中的作用［D］. 长沙：中南大学，2014.

[21] TANG Y T，LIN X F，CHEN C，et al. Nucleolin improves heart function during recovery from myocardial infarction by modulating macrophage polarization［J］. J Cardiovasc Pharmacol Ther，2021，26（4）：386-395. DOI：10.1177/1074248421989570.

[22] FANG L，WANG K K，HUANG Q，et al. Nucleolin mediates LPS-induced expression of inflammatory mediators and activation of signaling pathways［J］. Curr Med Sci，2020，40（4）：646-653. DOI：10.1007/s11596-020-2229-6.

[23] 王艺 . 肺泡巨噬细胞膜核仁素在大鼠内毒素肺损伤中作用及机制研究［D］. 重庆：第三军医大学，2011.

[24] MARIERO L H，TORP M K，HEIESTAD C M，et al. Inhibiting nucleolin reduces inflammation induced by mitochondrial DNA in cardiomyocytes exposed to hypoxia and reoxygenation［J］. Br J Pharmacol，2019，176（22）：4360-4372. DOI：10.1111/bph.14830.

（收稿日期：2023-11-25；修回日期：2024-04-05）
（本文编辑：赵跃翠）